

Badanie ACCOMPLISH — terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego. Które połączenia są najlepsze?

Krystyna Widecka

Ważnym wydarzeniem, podkreślającym znaczenie właściwego skojarzenia leczenia hipotensyjnego, na Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ACC, *American College of Cardiology*) w Chicago było ogłoszenie wstępnych wyników międzynarodowego badania *Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH). Celem tego projektu było zweryfikowanie następujących hipotez:

1. Rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego od terapii skojarzonej w postaci jednej tabletki preparatu złożonego jest skuteczniejsze niż tradycyjna strategia rozpoczynania leczenia od monoterapii z następnie kolejno dodawanym lekiem, do momentu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

2. Pewne skojarzenia leków hipotensyjnych są skuteczniejsze w prewencji powikłań narządowych, mimo podobnej redukcji ciśnienia tętniczego.

Badanie ACCOMPLISH było pierwszym dużym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym w grupie 11 463 chorych z nadciśnieniem tętniczym skurczowym lub wcześniej leczonych hipotensyjnie i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w wieku 55 lat i starszych. Pacjentów zakwalifikowanych do badania randomizowano do jednej z zaślepiionych grup badanych: otrzymujących benazepril z amlodypiną (inhibitor konwertazy angiotensyny [ACE, *angiotensin-converting enzyme*]/antagonistę wapnia) lub benazepril z hydrochlorotiazylem (inhibitor ACE/HCTZ) w preparacie złożonym. W badaniu założono uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg

w populacji ogólnej osób z nadciśnieniem tętniczym i poniżej 130/80 mm Hg u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą i/lub przewlekłą chorobą nerek. Aby ten cel osiągnąć wyznaczono początkowe wizyty po randomizacji co miesiąc. Na pierwszej z nich, w przypadku niezadowolających wartości ciśnienia tętniczego, zwiększano dawkę benazeprilu do 40 mg/d. w każdej z grup badanych, z kolei po dwóch miesiącach w podobnej sytuacji zwiększano dawkę amlodypiny do 10 mg/d. lub HCTZ do 25 mg/d. Leczenie chorób współistniejących pozostawało bez modyfikacji podczas trwania badania.

Randomizację zakończono w maju 2005 roku. Zrandomizowano 11 463 pacjentów do dwóch ramion badania, z czego 8110 (70,7%) w Stanach Zjednoczonych w 393 ośrodkach, a 3353 (29,3%) w 155 ośrodkach skandynawskich. Około 61% badanych stanowili mężczyźni, natomiast 84% populacji należało do rasy białej. Należy zauważyć, że aż 50% badanych spełniało kryterium otyłości ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), a średni wskaźnik masy ciała (BMI , *body mass index*) w badaniu wynosił 31 kg/m^2 .

Bardzo ważnym dla właściwej interpretacji wyników jest fakt, że niemal wszystkich pacjentów (97%) leczono przed włączeniem do badania i aż 74% chorych przyjmowało dwa lub więcej leków hipotensyjnych, z czego zaledwie 37,5% chorych miało dobrą kontrolę ciśnienia ($< 140/90 \text{ mm Hg}$). Najczęściej w populacji badanej występowała choroba wieńcowa, która dotyczyła 46% pacjentów oraz cukrzyca, występująca u około 60% badanych.

W obu leczonych grupach uzyskano bardzo dobre wyrównanie ciśnienia tętniczego. Średnie skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*)

re) w grupie otrzymującej inhibitor ACE/antagonistę wapnia wynosiło 129,3 mm Hg, a w grupie przyjmującej inhibitor ACE/HCTZ — 130 mm Hg. Warto zaznaczyć, że po 30 miesiącach w grupie otrzymującej inhibitor ACE/antagonistę wapnia SBP było tylko o 0,7 mm Hg niższe niż w grupie przyjmującej inhibitor ACE/HCTZ, co stanowiło jednak różnicę znamioną statystycznie ($p < 0,05$). Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic blood pressure*) w grupie amlodypiny wyniosło 71,1 mm Hg, natomiast w grupie HCTZ — 72,8 mm Hg ($p < 0,01$). Niezwykle istotny jest fakt, że odsetek pacjentów, którzy po 30 miesiącach osiągnęli docelowe wartości ciśnienia (tzn. $< 140/90$ mm Hg dla ogółu populacji i $< 130/80$ mm Hg dla chorych na cukrzycę lub przewlekłą chorobę nerek) wynosił 81,7% w grupie benazeprilu/amlodypiny i 78,5% w grupie benazeprilu/HCTZ.

Pomimo bardzo dobrej i właściwie podobnej redukcji ciśnienia tętniczego w obu grupach stwierdzono różny wpływ obu strategii leczenia na punkty końcowe.

Po 30 miesiącach trwania badania odnotowano 20-procentowy spadek ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (incydenty lub zgon sercowo-naczyniowy) w grupie otrzymującej inhibitor ACE/antagonistę wapnia w stosunku do grupy przyjmującej inhibitor ACE/HCTZ (ryzyko względne [RR, *relative risk*] = 0,8 (95% CI: 0,72–0,9); $p < 0,002$).

W populacji leczonej analizowano poszczególne składowe złożonego punktu końcowego i dla każdej z nich, oprócz zresuscytowanych nagłych zatrzymań krążenia, RR było niższe w grupie leczonej benazeprilem/amlodypiną w porównaniu z pacjentami przyjmującymi benazepril/HCTZ. Dla śmiertelności sercowo-naczyniowej RR wynosiło 0,81 (0,62–1,06), dla zawału serca niezakończonego zgonem — 0,81 (0,61–1,05), dla udaru mózgu niezakończonego zgonem — 0,87 (0,67–1,13), dla hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej — 0,74 (0,49–1,11), dla wieńcowej procedury rewaskularyzacyjnej — 0,85 (0,74–0,99).

Podsumowując wyniki badania ACCOMPLISH najważniejsze fakty to, że:

- średnie ciśnienie tętnicze obniżyło się ze 145 mm Hg do poniżej 130 mm Hg, a kontrola ciśnienia poprawiła się z 37% do 80% i należy zaznaczyć, że przed włączeniem do badania 97% pacjentów przyjmowało lek hipotensyjny, z tego aż 74% dwa lub więcej preparaty;

- dla uzyskania celu terapeutycznego aż 50% uczestników badania wymagało tylko jednej tabletki, ale w pełnej dawce terapeutycznej poszczególnych substancji czynnych, to znaczy 40 mg/10 mg w grupie otrzymującej inhibitory ACE/antagonistów

wapnia i 40 mg/25 mg w grupie przyjmującej inhibitory ACE/HCTZ;

- stwierdzono, że skojarzenie inhibitor ACE/antagonista wapnia było lepsze od skojarzenia inhibitor ACE/HCTZ, a przewaga polegała przede wszystkim na lepszej protekcji narządowej wyrażonej 20-procentowym obniżeniem chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz 20-procentowym obniżeniem złożonego punktu ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych.

Wnioski z badania przedstawione przez K. Jamerona podczas prezentacji badania w Chicago były następujące:

- w badaniu ACCOMPLISH uzyskano skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego przy użyciu leczenia skojarzonego, co stanowi nową opcję redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u milionów pacjentów z nadciśnieniem tętniczym;

- wyniki badania ACCOMPLISH dostarczają przekonujących dowodów na to, że początkowo należy stosować leczenie skojarzone inhibitorem ACE/antagonistą wapnia i stanowią wyzwanie dla aktualnych amerykańskich wytycznych postępowania opierających się na lekach moczopędnych.

Tak ważne badanie jak ACCOMPLISH zasługuje jednak na szerszą analizę ze względu na istotne i bardzo aktualne pytania, które postawili sobie twórcy tego projektu oraz ze względu na bardzo interesujące wyniki podważające dotychczasową strategię leczenia hipotensyjnego i niewątpliwą konieczność ich implementacji do praktyki klinicznej.

Dlaczego u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lepiej rozpocząć terapię od leczenia skojarzonego?

Obecnie powszechnie przyjmuje się, że celem dobrej kontroli ciśnienia jest obniżenie jego wartości do mniej niż 140/90 mm Hg [1–2]. W ostatnich latach zauważa się tendencję do przesuwania tych granic w dół. W kilku dużych badaniach klinicznych wykazano, że obniżenie wartości ciśnienia tętniczego znacznie poniżej tej granicy pozwala na lepszą ochronę przed uszkodzeniami narządowymi, zwłaszcza przy liczniejszych czynnikach ryzyka sercowo-naczyniowego. Potwierdzają to wyniki wieloletnich obserwacji, z których wynika, że ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej lub udaru zaczyna wzrastać, gdy ciśnienie tętnicze przekracza 115/75 mm Hg, i podwaja się o każde 20 mm Hg SBP i 10 mm Hg DBP [3]. W praktyce u niewielu chorych udaje się osiągnąć zakładane zmniejszenie ciśnienia tętniczego przy

zastosowaniu pojedynczego leku hipotensyjnego. Najnowsze dane wskazują, że tylko u około 50% leczonych udaje się osiągnąć docelowe wartości DBP, a u mniej niż 25% SBP [4–5]. Według aktualnych wytycznych jest to w wielu przypadkach redukcja niewystarczająca, zwłaszcza u chorych z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Z wyjątkiem młodych osób z nieznacznie podwyższonym ciśnieniem oraz starszych pacjentów z łagodnym izolowanym nadciśnieniem skurczowym, większości chorym trzeba podawać co najmniej dwa leki hipotensyjne, aby zapewnić dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego. Wśród wielu przyczyn niepowodzenia monoterapii wymienia się: wysokie wartości ciśnienia przed rozpoczęciem leczenia, mechanizmy kompensacyjne, przeciążenie objętościowe, nieprzebranie zaleceń terapeutycznych [5–7].

Kluczowym czynnikiem odpowiadającym za niepowodzenie monoterapii są wysokie wartości ciśnienia tętniczego przed rozpoczęciem leczenia. Choć istnieją znaczne różnice osobniczej odpowiedzi na leczenie, większość dostępnych leków obniża wartości DBP średnio jedynie o około 10 mm Hg i może spowodować normalizację ciśnienia jedynie u chorych z łagodnym nadciśnieniem.

Nadciśnienie jest niejednorodną jednostką i w jego regulacji uczestniczy wiele układów fizjologicznych, wpływających na podstawowe czynniki hemodynamiczne determinujące wartości ciśnienia tętniczego, takie jak: objętość wewnątrznaczyniową, pojemność minutową i opór obwodowy. Obniżenie ciśnienia za pomocą jednego leku prowadzi do aktywacji mechanizmów regulacyjnych, o przeciwnym działaniu do podawanych substancji. Przykładowo, redukcja objętości wewnątrznaczyniowej po zastosowaniu leków moczopędnych powoduje aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone*), prowadzącą do retencji sodu i skurczu naczyń obwodowych. Rozszerzenie naczyń skutkuje pobudzeniem układu współczulnego, zwiększając zarówno pojemność minutową serca, jak i opór naczyniowy.

Przeciążenie objętościowe występuje u wielu pacjentów i często utrwała ciśnienie tętnicze u chorych otrzymujących w monoterapii inny lek niż moczopędny. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z sodowrażliwą postacią nadciśnienia, u których wartości ciśnienia tętniczego silnie reagują nawet na małe różnice w podaży sodu. Czynnikiem ten jest także ważny u chorych z zastoinową niewydolnością serca i chorobą nerek, a także z wtórnymi postaciami nadciśnienia. Inne leki, w szczególności niesteroidowe leki przeciwzapalne, również przyczyniają się do przeciążenia objętościowego.

Często za niepowodzenie monoterapii odpowiada nieprzebranie zaleceń terapeutycznych. W większości badań ankietowych ponad 50% chorych, którzy rozpoczęli leczenie hipotensyjne, nie przyjmuje leków już rok później. Wynika to z wielu powodów, ale najczęstszą przyczyną przerwania terapii są działania niepożądane leków.

U większości chorych z nadciśnieniem tętniczym jest mało prawdopodobne, aby monoterapia pozwoliła na osiągnięcie celów terapeutycznych. Wyniki badań klinicznych potwierdzają, że u około 2/3 szerokiej populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym, dla osiągnięcia wartości ciśnienia DBP poniżej 90 mm Hg potrzebna jest terapia skojarzona. W badaniu *Hypertension Optimal Treatment (HOT)* tylko u 33% chorych osiągnięto docelowe wartości ciśnienia za pomocą monoterapii, 45% wymagało podawania dwóch leków, a 22% — trzech lub więcej [8]. W metaanalizie badań oceniających chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą oraz niewydolnością nerek stwierdzono, że do ich leczenia konieczne było zastosowanie średnio ponad trzech leków na osobę. [9].

Ostatnio kładzie się nacisk na potrzebę skutecznej kontroli zarówno SBP, jak i DBP, co jeszcze bardziej zwiększa odsetek pacjentów wymagających terapii wielolekowej. W badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP)* u 54% chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym dla uzyskania docelowych wartości ciśnienia konieczne było podawanie więcej niż jednego leku [10].

W badaniu *Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE)* z udziałem ponad 9000 osób, intensywnie dążono do osiągnięcia docelowych wartości zarówno SBP, jak i DBP (< 140/90 mm Hg). Średnie wartości ciśnienia u chorych na początku badania wynosiły 175/98 mm Hg. Ponad 90% uczestników wymagało leczenia skojarzonego [11].

Wydaje się, że należy raczej skupić się na strategiach optymalnego leczenia skojarzonego, niż szukać jednego, najlepszego leku na nadciśnienia tętnicze. Optymalna farmakoterapia nadciśnienia tętniczego prowadzi do normalizacji ciśnienia tętniczego, nie upośledzając jakości życia. Zatem celem leczenia skojarzonego jest poprawa kontroli ciśnienia tętniczego i tolerancji leczenia. Poprawę kontroli ciśnienia umożliwi stosowanie środków o działaniu addytywnym lub synergistycznym. Nasilone obniżenie wartości ciśnienia tętniczego może być wynikiem addycyjnego działania leków o różnych mechanizmach, a także skutkiem przeciwdziałania przez jeden z nich rozwojowi hemodynamicznych mechanizmów kompensacyjnych, powstających w przebiegu stosowania drugiego leku i ograniczających jego długotrwałą skuteczność [12].

Ponadto leczenie skojarzone może zapewnić lepszą ochronę narządową niż monoterapia, nawet wówczas, kiedy nie stwierdza się większej redukcji ciśnienia [13].

Leczenie skojarzone może być także uzasadnione z ekonomicznego punktu widzenia. W szacowaniu wydatków na konkretny sposób leczenia należy uwzględnić, poza ceną leków, także koszty klinicznego i laboratoryjnego monitorowania działań niepożądanych, leczenia powikłań, likwidowania pojawiających się czynników ryzyka chorób układu krążenia i usuwania skutków niezadowolającej kontroli ciśnienia. Mniejsze ryzyko działań niepożądanych oraz korzystny wpływ na czynniki ryzyka choroby wieńcowej powodują, że leczenie skojarzone w nadciśnieniu tętniczym stanowi uzasadnioną opcję z punktu widzenia analizy kosztów do skuteczności.

W wytycznych ESH/ESC z 2007 roku zaleca się, aby nie ograniczać terapii dwulekowej tylko do często koniecznego kolejnego etapu leczenia po próbach monoterapii, ale również rozważyć podawanie dwóch leków zamiast monoterapii jako leczenia pierwszego wyboru. Zaletą takiego sposobu leczenia jest szybsze uzyskanie ciśnienia docelowego, co może mieć zasadnicze znaczenie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Należy więc rozważyć terapię skojarzoną jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ wówczas istnieje potrzeba znacznego obniżenia wartości ciśnienia, a efekt ten trudno uzyskać za pomocą monoterapii [1].

Lepiej razem niż osobno — czyli dlaczego preparat złożony okazał się skuteczniejszy od polipragmazji?

Lepiej razem niż osobno — tak można skomentować fakt, że w badaniu ACCOMPLISH przy włączeniu do badania, mimo terapii kilkulekowej w tym także inhibitorami ACE, antagonistami wapnia i diuretykami tiazydowymi, jedynie 37,2% u pacjentów występowały zadawalające wartości ciśnienia tętniczego. Natomiast po zastosowaniu tylko jednej tabletki preparatu złożonego aż u 50% chorych uzyskano dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego.

Z pewnością do tego spektakularnego efektu klinicznego po zastosowaniu preparatu złożonego przyczyniła się poprawa przestrzegania zaleceń lekarskich. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) ocenia, że 50–70% chorych nie przyjmuje swoich leków przeciwnadciśnieniowych tak, jak zostały one przepisane i uważa, że jest to najpoważniejsza przyczyna niezadowolają-

cych efektów leczenia nadciśnienia [14]. Konieczność stosowania wielu leków w różnych dawkach i o różnych porach dnia staje się coraz ważniejszym czynnikiem wpływającym na nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Ważną rolę w zmniejszaniu obciążenia nadmiarem tabletek, a zatem potencjalnie w ograniczaniu polipragmazji, odgrywają preparaty dwuskładnikowe zawierające w jednej tabletkce dwie substancje aktywne [15]. W wielu badaniach przeprowadzonych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że schematy terapeutyczne, w których zaleca się stosowanie preparatów złożonych, są lepiej przestrzegane niż schematy bazujące na łączeniu pojedynczych substancji czynnych. Dezii i wsp. [16] oceniali retrospektywnie 1644 chorych z nadciśnieniem, którym przypisano lisinopril w kombinacji z HCTZ w preparacie złożonym i porównali ich z grupą 624 chorych leczonych w skojarzeniu osobnymi preparatami. Po 12 miesiącach odsetek osób, które wytrzymały w leczeniu był o 18,8% wyższy w grupie stosującej preparat łączony. W innym badaniu retrospektywnym porównywano 2754 chorych otrzymujących dwuskładnikową kombinację amlodypiny i benazeprilu z grupą 2978 osób stosujących te substancje w osobnych tabletkach. Po dwóch latach w grupie leczonej preparatem dwuskładnikowym względny wzrost posiadania leków (tzw. MPR) wyniósł 9,5% w porównaniu z grupą otrzymującą leki w osobnych tabletkach. W ciągu roku różnica ta była równoważna mniej więcej 26 dniom przestrzegania zaleceń [17]. W metaanalizie 9 badań z różnymi chorobami przewlekłymi porównano stosowanie preparatów złożonych z kombinacją pojedynczych tabletek w grupie 20 242 chorych. W grupach stosujących preparaty złożone aż o 29% więcej pacjentów przestrzegało zaleceń lekarskich. W podgrupie z nadciśnieniem tętniczym odsetek ten wynosił 23% [18]. W badaniu Philippa i wsp., do którego włączono chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, porównano różne strategie leczenia: kombinację amlodypiny z walsartanem, amlodypinę lub walsartan. Stwierdzono istotnie lepszy efekt hipotensyjny oraz mniej działań niepożądanych w grupie chorych poddanej terapii preparatem złożonym [19].

Dlaczego do badania ACCOMPLISH wybrano skojarzenie inhibitor ACE/ /antagonista wapnia i inhibitor ACE/HCTZ?

Wiedza w zakresie farmakologii oraz wyniki badań klinicznych nad mechanizmami regulacji ciśnienia tętniczego oraz jego odmienności w zależności od wieku, rasy, czynników demograficznych dopro-

wadziły do wypracowania zasad racjonalnego łączenia różnych klas leków hipotensyjnych w miejsce ich przypadkowego stosowania w politerapii. Dwie główne przesłanki łączenia określonych leków przeciwnadciśnieniowych to: synergizm działania i wzajemne znoszenie działań niepożądanych.

Klasycznym przykładem synergistycznego działania jest połączenie leku moczopędnego z inhibitorem ACE lub sartanem. Lek moczopędny działa natriuretycznie i w ciągu przynajmniej kilku pierwszych tygodni stosowania zmniejsza objętość krwi krążącej, co prowadzi do aktywacji układu RAA i w konsekwencji wartości ciśnienia mogą się nie zmienić lub zmniejszyć tylko nieznacznie. Dołączenie w tej sytuacji inhibitora ACE lub ARB maksymalizuje działanie przeciwnadciśnieniowe.

Innym przykładem działania synergistycznego jest skojarzenie inhibitora ACE lub sartanu z antagonistą wapnia. Leki z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia powodują rozkurcz naczyń tętniczych, co aktywuje układ RAA i współczulny, a w konsekwencji prowadzi do skurczu naczyń i tachykardii oraz retencji sodu i wody. Mechanizmy kompensacyjne osłabiają więc działanie przeciwnadciśnieniowe pochodnych dihydropirydyny. Dodanie inhibitora ACE lub sartanu, blokując układ renina–angiotensyna przeciwdziała tym mechanizmom. Ponadto zarówno inhibitor ACE, jak i ARB są szczególnie skuteczne w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym.

Ważnym wydarzeniem podkreślającym znaczenie właściwego skojarzonego leczenia hipotensyjnego było ogłoszenie wyników głośnego międzynarodowego programu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) [20].

Badanie ASCOT-BPLA to wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie randomizowane obejmujące 19 257 pacjentów w wieku 40–79 lat, chorych na nadciśnienie tętnicze, u których występowały co najmniej trzy inne czynniki ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca. W jednej grupie podano amlodypinę w dawce 5–10 mg i dodatkowo w razie potrzeby perindopril (4–8 mg), a w drugiej grupie atenolol w dawce 50–100 mg i dodatkowo w razie potrzeby diuretyk tiazydowy (bendroflumetiazyd) (1,25–2,5 mg).

Podstawowym celem badania było porównanie wpływu dwóch schematów leczenia na łączne występowanie zawałów serca niezakończonych zgonem (w tym tak zwane zawały nieme) oraz zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca. Należy podkreślić, że większość pacjentów przyjmowała leki w skojarzeniu. W ramieniu amlodypiny 85% chorych przyjmowało dodatkowo perindopril, natomiast w ramieniu atenololu 91% chorych przyjmowało lek mo-

czopędny. Ciśnienie tętnicze było dobrze wyrównane w obu grupach badania. Warto zaznaczyć, że średnie wartości ciśnienia były nieco niższe w grupie chorych otrzymujących amlodypinę/perindopril (średnia różnica 2,7/1,9 mm Hg), a największą różnicę odnotowano po 3 miesiącach leczenia (5,9/2,4 mm Hg).

Znacząca różnica dotycząca prewencji powikłań sercowo-naczyniowych na korzyść grupy leczonej amlodypiną i perindoprilem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi atenolol/tiazyd spowodowała, że Komisja ds. Monitorowania Bezpieczeństwa (DSMB, *the Data Safety Monitoring Board*) rekomendowała wcześniejsze zakończenie badania.

Czy skojarzenie sartan/antagonista wapnia byłoby równie dobre jak inhibitor ACE/antagonista wapnia?

Z dużym prawdopodobieństwem na powyższe pytanie można odpowiedzieć — tak.

Jak przedstawiono wyżej sartany, hamując układ renina–angiotensyna podobnie jak inhibitory ACE w połączeniu z antagonistą wapnia i diuretykiem tiazydowym działają synergistycznie, poprawiają profil tolerancji antagonistów wapnia i diuretyków oraz, co najważniejsze, istnieje wiele badań, w których potwierdzono ich kliniczne korzyści, czyli narządową protekcję. Dowodem jest badanie Poldermansa i wsp., w którym u chorych z nadciśnieniem 3 stopnia (DBP 110–119 mm Hg) porównano skuteczność hipotensyjną leczenia skojarzonego amlodypiną i walsartanem ze stosowaniem lisinoprilu i HCTZ, uzyskując dobrą kontrolę w obu badanych grupach, z nieznamiennie statystyczną tendencją na korzyść połączenia amlodypiny z walsartanem [21].

Dlaczego amlodypina wygrała z diuretykiem tiazydowym?

Pełną odpowiedź na to pytanie będzie można podać po opublikowaniu wszystkich wyników badania ACCOMPLISH. Na podstawie badań opublikowanych dotychczas wydaje się, że powody przewagi amlodypiny nad HCTZ są dwa: naczynioprotekcyjne działanie amlodypiny i niekorzystne działanie metaboliczne diuretyku tiazydowego.

W wielu badaniach obserwowano efekt znaczącej redukcji masy lewej komory, poprawę podatności tętnic, prewencję epizodów wieńcowych i udarowych w grupach chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych amlodypiną. Należy wspomnieć najważniejsze badania w nadciśnieniu, takie jak: ALLHAT,

ASCOT, VALUE, MARVAL, CAMELOT, w których potwierdzono jej skuteczność hipotensyjną i prewencję incydentów sercowo-naczyniowych. W cytowanym wcześniej badaniu ASCOT chorzy z grupy amlodypiny/perindoprilu po leczeniu charakteryzowali się znamienne niższym BMI, stężeniem triglicerydów, kreatyniny, glukozy, a wyższym stężeniem cholesterolu frakcji HDL i zwiększoną częstością akcji serca. W podsumowaniu tego badania autorzy podkreślają, że schemat leczenia opierający się na amlodypinie/perindoprilu zapewniał lepszą prewencję występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i rzadziej indukował cukrzycę w porównaniu ze schematem opierającym się na atenololu/diuretyku, i wyrażają nadzieję, że wyniki tego badania zostaną wykorzystane w praktyce klinicznej w sposób pozwalający znacznie obniżyć obciążenie chorobami układu sercowo-naczyniowego, na które narażeni są pacjenci z nadciśnieniem tętniczym.

W piśmiennictwie jest wiele badań potwierdzających skuteczność hipotensyjną tiazydów, ale nie ma badań dokumentujących ich pozahipotensyjnych, naczynioprotekcyjnych właściwości. Wręcz przeciwnie od dawna wiadomo, że diuretyki tiazydowe, stosowane w pełnych dawkach (12,5–25 mg HCTZ), poprzez nasilanie zaburzeń metabolicznych w tych grupach chorych działają niekorzystnie. W dużej grupie chorych z otyłością z pewnością było wiele osób z zespołem metabolicznym, co do których wyniki badań jednoznacznie wskazują na niekorzystne działanie diuretyków tiazydowych powodujące rozwój cukrzycy typu 2.

Niestety wstępne wyniki ACCOMPLISH nie przyniosły pełnych informacji dotyczących ewentualnych różnic w występowaniu drugorzędowych i innych punktów końcowych (nowe przypadki cukrzycy, progresja choroby nerek, hospitalizacje z powodu niewydolności serca) pomiędzy ramionami badania. Czy ogłoszenie tych danych potwierdzi dotychczasowe obserwacje o niekorzystnym metabolicznym profilu diuretyku tiazydowego, sprzyjającemu rozwojowi zaburzeń gospodarki węglowodanowej (nieprawidłowa tolerancja glukozy, cukrzyca)? Pozostaje też pytanie o to, który zestaw lekowy w praktyce zwolni postęp przewlekłej choroby nerek.

Implikacje kliniczne badania ACCOMPLISH

Na podstawie wyników z badania ACCOMPLISH u chorych z nadciśnieniem tętniczym i podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, dla uzyskania zamierzonego celu hipotensyjnego i protekcji

powikłań naczynionarządowych w terapii I rzutu, należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej w postaci preparatu złożonego z inhibitora ACE lub sartanu z antagonistą wapnia. Trzeba wziąć pod uwagę, że większość pacjentów w badaniu ACCOMPLISH, aby osiągnąć cel hipotensyjny, musiała przyjmować tabletki złożone z pełnych dawek substancji czynnych.

Piśmiennictwo

- 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force For the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2575.
- Vasan R.S., Larson M.G., Leio E.P. i wsp. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1291–1297.
- Ruzicka M., Leenen F.H. Combination therapy as first line treatment of arterial hypertension. *Can. J. Cardiol.* 2002; 18: 1317–1327.
- Hyman D.J., Oavlik V.N. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 479–486.
- Mancia G., Sega R., Milesi C. i wsp. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349: 454–457.
- Hansson L. Success in the treatment of hypertension: a status report. *J. Hypertens.* 1997; 15 (supl. 2): S11–S15.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
- Bakris G.L. Maximizing cardiorenal benefit in the management of hypertension: achieve blood pressure goals. *J. Clin. Hypertens.* 1999; 1: 141–147.
- Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of SHEP. *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Kaplan M.N. Implications for cost-effectiveness: combination therapy for systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 595–597.
- Messerli F.H. Combination therapy in hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1992; 6 (supl. 2): 19S–21S.
- World Health Organization. Adherence to Long Term Therapies. Evidence for Action. Geneva: WHO 2003.
- Blank R., LaSalle J., Reeves R. i wsp. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodypine/atorvastatin gemini study). *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2005; 7: 264–273.
- Dezii C.M. A retrospective study of persistence with singlepill combination therapy vs concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Mamg. Care* 2000; 9: 2–6.

17. Taylor A.A., Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCL versus comparable component-based therapy. *Congest. Heart Fail.* 2003; 9: 324–332.
18. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2007; 120: 713–719.
19. Philipp T., Smith T.R., Glazer R. i wsp. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin. Ther.* 2007; 29: 563–580.
20. Dahlof B. i wsp. Ascot Investigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
21. Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S. i wsp. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin. Ther.* 2007; 29: 563–580.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Krystyna Widecka
Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych PAM, SPSK-1
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin
tel.: (091) 425–35–50, faks: (091) 425–35–52
e-mail: widecka@o2.pl